临床研究

垂体生长激素腺瘤合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及睡眠低氧的危险因素

郭晓鹏,高 路,李一琳,张 硕,姚 勇,连 伟,王任直,幸 兵
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科,北京 100730

摘要:目的 探讨垂体生长激素(GH)腺瘤合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)及睡眠低氧(SH)的危险因素。**方法** 严格按照入组及排除标准选取85例垂体GH腺瘤患者,所有患者入院后均行睡眠呼吸监测。收集患者的临床资料、化验结果、影像资料进行对比分析,并采用二元logistic回归分析相关危险因素。**结果** 该组垂体生长激素腺瘤患者合并OSAHS的发生率为62.4% (53/85),合并SH的发生率为75.3% (64/85)。进行回归分析得出年龄(OR=1.107)及BMI(OR=1.166)为OSAHS的危险因素,BMI(OR=1.334)为SH的危险因素。**结论** 高龄及BMI增加是垂体GH腺瘤患者合并OSAHS及SH的独立危险因素。术前常规行睡眠呼吸监测,早期识别患者并指导患者保持健康体重,是降低患者呼吸系统相关死亡率的有效方法。
关键词:垂体生长激素腺瘤;肢端肥大症;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;睡眠低氧

Risk factors of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and sleep hypopnea in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma

GUO Xiaopeng, GAO Lu, LI Yilin, ZHANG Shuo, YAO Yong, LIAN Wei, WANG Renzhi, XING Bing
Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Abstract: Objective To investigate the risk factors contributing to the development of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and sleep hypopnea (SH) in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma (GHPA). **Methods** A total of 85 patients with GHPA recruited strictly according to the inclusion and exclusion criteria underwent sleep monitoring overnight. Clinical manifestations, laboratory data and magnet resonance images were collected for analysis of the risk factors of GHPA and SH using binary logistic regression analysis. **Results** The prevalence rate of OSAHS was 62.4% (53/85), and that of SH was 75.3% (64/85) in the recruited patients with GHPA. Regression analysis showed that age (OR=1.107) and BMI (OR=1.166) were the risk factors for OSAHS, and BMI (OR=1.334) was the risk factor of SH. **Conclusions** Ageing and an increased BMI are independent risk factors for OSAHS and SH in patients with GHPA. Preoperative sleep monitoring should be routinely conducted to ensure early diagnosis of OSAHS and SH, and patients with GHPA should be advised to control their body weight to lower the mortality associated with the respiratory system.
Key words: growth hormone-secreting pituitary adenoma; acromegaly; obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; OSAHS; sleep hypopnea

垂体生长激素(GH)腺瘤在成人表现为肢端肥大症,由血中GH及胰岛素样生长因子1(IGF-1)持续升高,引起一系列以骨骼、软组织、内脏的增大为主要特征的内分泌代谢紊乱症状及心血管及呼吸系统等并发症[1]。垂体GH腺瘤可合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)及睡眠低氧(SH),进而引起一系列心肺功能障碍,增加了此类患者的死亡率[1]。

人群中OSAHS及SH的发生率约为2%~4%,垂体GH腺瘤患者该病发病率19%~87.5%[2-7];这些患者在全麻时出现困难气道发生率较高(约50%),进而增加了患者的围手术期风险[8]。因此,明确垂体GH腺瘤合并OSAHS及睡眠低氧的危险因素,早期发现该病并控制其危险因素,对降低患者围手术期风险及远期死亡率有重要作用。既往文献缺少该病相关危险因素的报道,本研究通过总结我院85例垂体GH腺瘤患者,分析垂体GH腺瘤患者合并OSAHS的发病率、临床表现及睡眠呼吸监测指标,旨在探讨该并发症的高危因素,为临床干预提供建议。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年1月~12月就诊于北京协和医院神经

收稿日期:2015-04-13
作者简介:郭晓鹏,在读硕士研究生,E-mail: 17701220936@163.com
通信作者:幸 兵,博士,主任医师,教授,博士生导师,E-mail: xingbingemail@aliyun.com

外科的147例垂体生长激素腺瘤患者中临床资料齐全(包括睡眠呼吸监测报告)并符合如下条件的85例患者入组。入组及排除标准:(1)有典型的肢端肥大症的临床表现;(2)内分泌学标准[9]:空腹GH≥2.5 ng/mL,或者生长激素葡萄糖抑制试验GH谷值≥1 ng/mL,IGF-1水平高于同年龄同性别匹配的正常值范围;(3)行鞍区增强磁共振(MRI)显示垂体腺瘤;(4)术后病理证实为垂体生长激素腺瘤;(5)除外原有其他呼吸系统合并症;(6)初诊为该病且未经生长抑素类似物治疗、放射治疗或复发的患者。

1.2 临床资料及辅助检查

该组患者中男性39例(45.9%),女性46例(54.1%);年龄17~68 (41.5±11.2)岁;病程1~262 (73.3±58.9)月;身体质量指数(BMI)17.7~38.4 (26.4±4.3)kg/m^2。所有患者入院后均行全垂体激素检查及生长激素葡萄糖抑制试验,影像学检查为钆喷酸强化的3 mm薄扫鞍区MRI,睡眠呼吸监测,心脏超声,肺功能,甲状腺超声等检查。

1.3 睡眠呼吸监测

由北京协和医院睡眠呼吸疾患诊治中心行标准的睡眠呼吸监测,常规记录睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI),每小时呼吸暂停次数(A/h),每小时低通气次数(H/h),仰卧位AHI百分比(AHI-S)及侧卧位AHI百分比(AHI-L),睡眠呼吸暂停低通气最长时间(T-max)及平均时间(T-ave),夜间血氧饱和度最低值(SpO_2-min)及平均值(SpO_2-ave)等。

根据睡眠呼吸监测指标得出患者的睡眠呼吸暂停低通气综合征(SAHS)类型,严重程度及SH的程度。AHI大于5次/h可诊断为SAHS,程度根据AHI大小分类:其中5~15次/h为轻度,15~30次/h为中度,>30次/h为重度。夜间SpO_2-min<90%时诊断SH:85%~90%为轻度,80%~85%为中度,小于80%为重度[10]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析处理。所有正态分布的计量资料以均数±标准差表示,计数资料以n表示,百分数以%表示;符合正态分布且方差齐的计量资料采用t检验,计数资料统计分析采用χ^2检验。组间比较为独立样本t检验,相关因素分析采用二元logistic回归。统计结果均以P<0.05表示有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

患者均表现为下颌前突,舌体肥大,悬雍垂肿胀,口腔分泌物增多,鼻头增大,肢端增粗等典型肢端肥大症表现,合并高血压25例(29.4%),糖尿病22例(25.9%),吸烟者22例(25.9%)。空腹GH 2.6~400 (35.3±62.0)ng/mL;GH葡萄糖抑制试验谷值1.1~613 (32.2±82.5)ng/mL;IGF-1 205~1578 (851.1±320.0)ng/mL。MRI显示肿瘤最大径为0.6~4.4 (2.0±0.8)cm。

2.2 睡眠呼吸监测指标

本组患者SAHS类型均为阻塞性改变,即为OSAHS,其中合并OSAHS严重程度情况为:无32例(37.6%),轻度25例(29.4%),中度12例(14.1%),重度16例(18.8%)。合并SH情况:无21例(24.7%),轻度25例(29.4%),中度21例(24.7%),重度18例(21.7%)。SAHS严重程度与SH并非同步存在:无SAHS但发生SH者16人,其中轻度SH13人,中度及重度分别2人和1人;患者中夜间无SH但合并有SAHS共5人,均为轻度SAHS。具体睡眠呼吸监测指标(表1)。

表1 垂体GH腺瘤患者睡眠呼吸监测指标

Tab.1 Sleep monitoring parameters of patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma

Sleep monitoring parameters	Data of patients
AHI (n/h)	16.96±21.00
A/h (n/h)	10.46±16.99
H/h (n/h)	6.50±9.84
AHI-S (%)	73%±26%
AHI-L (%)	27%±26%
T-ave (s)	24.31±17.81
T-max (s)	60.16±28.40
PaO_2-ave (s)	94.68±2.41
PaO_2-min (s)	83.41±8.99

AHI: apnea/hypopnea index, A/h: apnea per hour, H/h: hypopnea per hour, AHI-S: AHI in supine position, AHI-L: AHI in lateral position, T-ave: average time, T-max: maximum time, SpO_2-ave: average SpO_2, SpO_2-min: minimum SpO_2.

2.3 危险因素分析

分别分析本组患者OSAHS及SH严重程度与其基本临床资料的关系,得出以下结果(表2,3):是否发生OSAHS与患者是否合并高血压(P=0.008)、年龄大小(P<0.001)及BMI(P=0.009)相关联,OSAHS分度轻度与中度患者的高血压病史有显著性差异(P=0.027),轻度与重度BMI间有显著性差异(P=0.017)中度与重度间年龄(P=0.011)和肿瘤最大径(P=0.034)差别显著。是否发生SH与患者BMI相关联(P<0.001),轻度与中度SH患者的年龄(P=0.041)及病程(P=0.049)有显著性差异,而中度与重度患者间病程(P=0.030)存在显著性差异。

根据以上关联结果,分别对OSAHS及SH进行二元logistic回归分析(表4),得到结果:患者年龄(P<0.001,OR=1.107)及BMI(P=0.015,OR=1.166)是OSAHS

表2 OSAHS相关影响因素分析

Tab.2 Analysis of the related factors of OSAHS

	None (*n*=32)	Mild (*n*=25)	Moderate (*n*=12)	Severe (*n*=16)	*P*	*P1*	*P2*	*P3*
Male	12	12	5	10	0.228	1.000	0.364	0.445
Hypertension	4	6	8	7	0.008*	0.027*	0.185	0.276
Diabetes	5	6	7	4	0.093	0.067	1.000	0.121
Age	36.0±9.7	45.2±11.5	49.8±6.5	40.8±11.0	<0.001*	0.200	0.230	0.011*
BMI	25.3±4.1	25.9±4.5	26.3±4.1	29.2±3.7	0.009*	0.798	0.017*	0.055
Disease duration	70.7±54.5	73.1±64.4	87.2±59.9	68.3±61.6	0.755	0.529	0.815	0.425
Fasting GH	45.2±68.5	16.8±15.5	21.9±19.3	54.2±99.3	0.252	0.394	0.155	0.279
Nadir GH	29.0±49.1	36.4±120.8	15.9±15.7	44.0±95.8	0.787	0.564	0.835	0.327
IGF-1	903.2±320.7	750.3±310.6	809.3±358.2	935.9±284.0	0.246	0.610	0.061	0.306
Diameter-max	3.4±4.0	2.6±2.6	1.5±0.4	2.1±1.0	0.059	0.127	0.451	0.034*

P: None *vs* OSAHS, *P1*: Mild *vs* Moderate, *P2*: Mild *vs* Severe, *P3*: Moderate *vs* Severe. **P*<0.05.

表3 SH相关影响因素分析

Tab.3 Analysis of related factors of SH

	None (*n*=21)	Mild (*n*=25)	Moderate (*n*=21)	Severe (*n*=18)	*P*	*P1*	*P2*	*P3*
Male	10	9	10	10	0.854	0.425	0.203	0.751
Hypertension	3	5	9	8	0.080	0.093	0.085	1.000
Diabetes	4	6	6	6	0.410	0.725	0.501	1.000
Age	38.6±9.1	39.6±11.0	46.8±12.2	41.4±11.1	0.123	0.041*	0.592	0.162
BMI	23.9±2.5	26.5±5.3	26.9±4.4	28.3±3.3	<0.001*	0.818	0.174	0.251
Disease duration	64.4±39.4	64.9±56.3	105.1±77.7	58.1±44.9	0.431	0.049*	0.673	0.030*
Fasting GH	23.2±28.9	45.7±74.2	21.9±18.7	50.4±94.9	0.305	0.134	0.858	0.187
Nadir GH	16.0±23.0	31.2±52.6	44.1±131.3	38.6±91.1	0.303	0.655	0.793	0.882
IGF-1	836.4±370.4	854.0±316.5	809.7±316.4	912.6±281.0	0.809	0.639	0.534	0.294
Diameter-max	3.3±3.8	3.2±3.9	1.9±0.7	2.1±1.0	0.251	0.112	0.226	0.598

P: None *vs* OSAHS, *P1*: Mild *vs* Moderate, *P2*: Mild *vs* Severe, *P3*: Moderate *vs* Severe. **P*<0.05.

的危险因素，而SH的危险因素为BMI（*P*=0.003，OR=1.334）。建立回归方程：logit（OSAHS）=-7.634+0.102*（Age）+0.153*（BMI）；logit（SH）=-7.603+0.288*（BMI）。

表4 OSAHS及SH相关危险因素二元logistic回归分析

Tab.4 Binary logistic regression analysis of risk factors for OSAHS and SH

	B	*P*	OR	95%CI
OSAHS				
Age	0.102	<0.001	1.107	1.048-1.170
BMI	0.153	0.015	1.166	1.030-1.320
Constant	-7.634	0.001		
SH				
BMI	0.288	0.003	1.334	1.102-1.614
Constant	-7.603	0.007		

B: coefficient, OR: odds ratio, CI: confidence interval.

3 讨论

睡眠呼吸暂停低通气及SH是垂体GH腺瘤的呼吸系统合并症，发生率约为19%~87.5%[2-7]，而正常人群发生率为2%~4%[11-12]。既往文献中认为垂体GH腺瘤的睡眠障碍主要为阻塞性，由于上呼吸道黏膜增生充血、舌体肥大、下颌骨突出、声带肥大等，在睡眠时引起口咽部软组织塌陷及上呼吸道阻塞而导致呼吸暂停及低通气，极少为中枢性[13-14]。本研究显示OSAHS的发生率为62.4%（53/85），SH发生率为75.3%（64/85），与既往文献相符，且均为OSAHS。

OSAHS一般表现为夜间睡眠过程中打鼾，呼吸及睡眠节律紊乱，反复出现呼吸暂停及觉醒，或患者自觉憋气，晨起头痛，白天嗜睡明显，记忆力下降，严重者可出现心理、智力、行为异常；合并高血压、冠心病、心律失常、胰岛素抵抗和进行性体质量增加[10]。本组有上述主诉者48人，诊断为OSAHS及SH 69人，其中OSAHS 53人，说

明不是所有的肢端肥大症患者都出现OSAHS和SH。

睡眠呼吸暂停是指睡眠过程中口鼻呼吸气流消失或较基线幅度下降>90%，持续时间≥10 s；低通气指口鼻气流较基线水平降低>30%并伴SpO_2下降≥4%，持续时间≥10 s；或者是口鼻气流较基线水平降低>50%并伴SpO_2下降≥3%，持续时间≥10 s[10]。本组合并OSAHS及SH患者中，夜间睡眠过程中呼吸暂停低通气约为每小时17次，其中以呼吸暂停稍多，低通气较少，表明睡眠呼吸暂停时SpO_2下降幅度较小，部分未转化为SH。本组患者发生呼吸暂停低通气多是在仰卧位睡眠时发生，侧卧位较少，进一步说明上呼吸道的狭窄是OSAHS的主要原因，且侧卧位时通过减轻舌后坠及下颌骨、软组织塌陷压迫气道的作用而减少AHI，促进患者睡眠，减轻患者症状。

垂体GH腺瘤合并OSAHS的危险因素文献报道很少，关于SH的研究未见报道。Hart等[15]认为肢端肥大症并发睡眠呼吸暂停主要是由于上呼吸道的软组织肿胀肥厚，导致狭窄，是长期慢性GH分泌过多造成的后果。Chanson等[16]报道有些患者经用GH抑制剂(SMS 201-95)治疗后睡眠呼吸暂停可减轻或消失，再次说明睡眠呼吸暂停可能与血GH水平正相关，国内黄席珍[17]等学者也支持此观点。但Blanco[18]对此观点并不认同，他们对17名肢端肥大症患者进行了研究，他们发现患者的生长激素水平与SAHS无关。中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组于2012年发布OSAHS诊治指南[10]中指出：OSAHS的主要危险因素包括肥胖(BMI)、年龄、性别、吸烟、饮酒、肢端肥大症、上呼吸道解剖异常、家族史等。

本研究表明，垂体GH腺瘤合并OSAHS的患者比未合并OSAHS者更容易合并高血压，年龄更高以及BMI值也更大，而两组空腹GH、GH谷值及IGF-1并无明显差异；OSAHS的严重程度可能与高血压病、年龄、BMI及垂体瘤最大径有关。垂体GH腺瘤合并SH的患者比无SH者BMI更高，而其严重程度可能与患者的年龄及病程有关。最终通过logistic回归分析，我们得出结论：超重及肥胖的垂体GH腺瘤患者即BMI较大者更易合并OSAHS和/或SH，年老者则更易合并OSAHS。一般认为GH及IGF-1是造成垂体GH腺瘤的危险因素，而本研究认为：垂体GH腺瘤合并OSAHS及SH的危险因素并不是GH及IGF-1的水平高低，而是长期GH及IGF-1的致呼吸道狭窄作用增加了其发病风险。

垂体GH腺瘤合并OSAHS及SH的患者在围手术期及麻醉方面的风险有所升高，主要是由于解剖异常导致的困难气道，困难步骤集中体现在术后低氧血症方面[1, 8, 19]。Duarte等[20]提出术后面罩吸氧，维持持续正压通气(CPAP)能够改善患者预后，并改善患者胰岛素抵抗情况。目前国内耳鼻咽喉科OSAHS围手术期已进行CPAP支持，而神经外科还未开始实行，对垂体GH腺瘤合并OSAHS及SH的患者实行CPAP的研究值得继续进行。

垂体GH腺瘤患者中合并OSAHS及SH较为常见，老年及肥胖患者更易出现该类合并症。由于睡眠呼吸障碍会给手术及麻醉过程造成困难，造成困难气道，并可进一步导致心肺功能持续损害，因此术前应常规行睡眠呼吸监测，更早发现垂体GH腺瘤患者的呼吸睡眠障碍情况，指导患者保持健康体重，并及时手术治疗是降低患者围手术期风险及远期死亡率，延长患者健康寿命，提高患者生活质量的有效方法。

参考文献：

[1] Melmed S. Acromegaly[J]. N Engl J Med, 1990, 322(14): 966-77.
[2] Hernández-Gordillo D, Ortega-Gómez Mdel R, Galicia-Polo L, et al. Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration[J]. Open Respir Med J, 2012, 6: 28-33.
[3] Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, et al. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly[J]. Pituitary, 2001, 4(4): 259-62.
[4] Weiss V, Sonka K, Pretl M, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population[J]. J Endocrinol Invest, 2000, 23(8): 515-9.
[5] Sonka K, Weiss V, Dostálová S, et al. Sleep apnea syndrome in acromegaly. Treatment and development-- retrospective analysis[J]. Sb Lek, 1999, 100(1): 45-52.
[6] Vannucci L, Luciani P, Gagliardi E, et al. Assessment of sleep apnea syndrome in treated acromegalic patients and correlation of its severity with clinical and laboratory parameters[J]. J Endocrinol Invest, 2013, 36(4): 237-42.
[7] Chevallier M, Pontier S, Sedkaoui K, et al. Characteristics of sleep apnea syndrome in a cohort of patients with acromegaly[J]. Rev Mal Respir, 2012, 29(5): 673-9.
[8] Dunn LK, Nemergut EC. Anesthesia for transsphenoidal pituitary surgery[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2013, 26(5): 549-54.
[9] 中华医学会内分泌学分会. 中华医学会神经外科学分会, 中国垂体腺瘤协作组. 中国肢端肥大症诊治指南(2013版) [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(27): 2106-11.
[10] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版) [J]. 柳州医学, 2012, 35(3): 162-5.
[11] Bouscoulet LT, Vázquez-García JC, Muiño A, et al. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities[J]. J Clin Sleep Med, 2008, 4(6): 579-85.
[12] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults[J]. N Engl J Med, 1993, 328(17): 1230-5.

（下转1518页）

2015, 27(4): 242-3.
[4] Hong SY, Yang JO, Lee EY, et al. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration *in vitro* and *in vivo*[J]. Toxicol Ind Health, 2003, 19(1): 17-23.
[5] Hu L, Hong G, Ma J, et al. Clearance rate and BP-ANN model in paraquat poisoned patients treated with hemoperfusion[J]. Biomed Res Int, 2015(2015): 298253.
[6] Kang MS, Gil HW, Yang JO, et al. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(Suppl): S156-60.
[7] Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, et al. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations[J]. Lancet, 1979, 2 (8138): 330-2.
[8] Chen JG, Eldridge DL, Lodeserto FJ, et al. Paraquat ingestion: a challenging diagnosis[J]. Pediatrics, 2010, 125(6): e1505-9.
[9] Mohamed F, Endre Z, Jayamanne S, et al. Mechanisms underlying early rapid increases in creatinine in paraquat poisoning[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0122357.
[10] Pavan M. Acute kidney injury following Paraquat poisoning in India [J]. Iran J Kidney Dis, 2013, 7(1): 64-6.
[11] 林周孟, 梁玲波, 李建勇, 等. 氨磷汀对抗百草枯急性中毒的初步研究[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(1): 170-1.
[12] Liu W, Shan LP, Dong XS, et al. Toll-like receptor 4 implicated in acute lung injury induced by paraquat poisoning in mice[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(10): 3392-7.
[13] 刘占国, 周 健, 岑仲然, 等. 持续性血液净化在重症多发性肌炎和皮肌炎中的器官保护作用: 1例报告[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(6): 854-6.
[14] Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Early hemoperfusion May improve survival of severely paraquat-poisoned patients[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48397.
[15] Shi Y, Bai Y, Zou Y, et al. The value of plasma paraquat concentration in predicting therapeutic effects of haemoperfusion in patients with acute paraquat poisoning[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40911.

（编辑:经 媛）

（上接1504页）

[13] Isono S, Saeki N, Tanaka A, et al. Collapsibility of passive pharynx in patients with acromegaly[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(1): 64-8.
[14] Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, et al. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151(3): 309-15.
[15] Hart TB, Radow SK, Blackard WG, et al. Sleep apnea in active acromegaly[J]. Arch Intern Med, 1985, 145(5): 865-6.
[16] Chanson P, Timsit J, Benoit O, et al. Rapid improvement in sleep apnoea of acromegaly after short-term treatment with somatostatin analogue SMS 201-995[J]. Lancet, 1986, 1(8492): 1270-1.
[17] 黄席珍, 吴全友, 马 毅, 等. 睡眠呼吸障碍与活动性肢端肥大症[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1993, 9(3): 12-3, 59.
[18] Blanco PJ, Blanco-Ramos MA, Zamarron SC, et al. Acromegaly and sleep apnea[J]. Arch Bronconeumol, 2004, 40(8): 355-9.
[19] Notsuda H, Hoshikawa Y, Sakurada A, et al. Perioperative management of lung cancer patients with cardiovascular complications[J]. Kyobu Geka, 2015, 68(4): 255-9.
[20] Duarte FG, Jallad RS, Amaro AS, et al. The impact of sleep apnea treatment on carbohydrate metabolism in patients with acromegaly [J]. Pituitary, 2013, 16(3): 341-50.

（编辑:吴锦雅）